

HALOTHAN ALS ALLEINIGES NARKOSEMITTEL

BEI ERHALTENER SPONTANATMUNG

Wirkung auf Reflexe, Atmung und Kreislauf

von

HANS-WALTER WISINGER

1964







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie  
(Direktor: Prof. Dr. R. Frey)  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

HALOTHAN ALS ALLEINIGES NARKOSEMITTEL

BEI ERHALTENER SPONTANATMUNG

Wirkung auf Reflexe, Atmung und Kreislauf

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

HANS-WALTER WISINGER

aus Ratingen

1964

Dekan: Professor Dr. K. Thomsen

Referent: Professor Dr. R. Frey

Tag der mündl. Prüfung: 11. Juni 1964



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                      | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung: Forderungen an ein gutes Inhalationsnarkotikum ..                     | 1     |
| II. Geschichtliches über Halothan .....                                              | 2     |
| III. Chemische und physikalische Eigenschaften von Halothan .....                    | 2     |
| IV. Pharmakologische Eigenschaften .....                                             | 3     |
| 1. Wirkung des Halothan auf Leber und Nieren .....                                   | 4     |
| a) bei Laboratoriumstieren .....                                                     | 4     |
| b) beim Menschen .....                                                               | 5     |
| 2. Wirkung auf Herz und Kreislauf .....                                              | 5     |
| a) beim Tier .....                                                                   | 5     |
| b) beim Menschen .....                                                               | 6     |
| 3. Wirkung auf die Atmung .....                                                      | 7     |
| a) beim Tier .....                                                                   | 7     |
| b) beim Menschen .....                                                               | 7     |
| V. Anwendungsmethoden des Halothan in der Klinik .....                               | 8     |
| a) Tropfmethode .....                                                                | 8     |
| b) halboffenes und halbgeschlossenes System .....                                    | 8     |
| c) geschlossenes System .....                                                        | 9     |
| VI. Zusammenfassende Darstellung der Vorzüge des Halothan und seiner Nachteile ..... | 9     |
| VII. Eigene Untersuchungen .....                                                     | 10    |
| 1. Fragestellung .....                                                               | 10    |
| 2. Methode .....                                                                     | 11    |
| 3. Narkosetechnik .....                                                              | 11    |
| 4. Ergebnisse .....                                                                  | 11    |
| a) Reflexe .....                                                                     | 11    |
| b) Verhalten der Atmung .....                                                        | 12    |
| c) Verhalten des Kreislaufes .....                                                   | 12    |
| 5. Diskussion .....                                                                  | 16    |
| VIII. Zusammenfassung .....                                                          | 19    |
| IX. Tabellen und graphische Darstellungen .....                                      | 21    |
| X. Literatur .....                                                                   | 24    |



## EINLEITUNG

Vor 6 Jahren wurde das Halothan <sup>†</sup>) in die klinische Anaesthesie eingeführt (10, 39, 57). Wie kaum ein anderes Narkosemittel zuvor fand es rasch weltweite Verbreitung und eine intensive klinische und experimentelle Bearbeitung. Einige Eigenschaften versprechen eine deutliche Überlegenheit über die bisher benutzten Inhalationsnarkotika.

An ein gutes Inhalationsnarkotikum ist eine Reihe bestimmter Forderungen zu stellen. Die wichtigsten sind: gute narkotische und analgetische Wirksamkeit, sichere Steuerbarkeit bei großer therapeutischer Breite, möglichst fehlende Toxizität, keine Nebenwirkungen, chemische Stabilität bei Verwendung in Narkoseapparaten, keine Entflammbarkeit, für den Patienten ein möglichst angenehmes Einschlafen und Erwachen ohne Nachwirkungen. Lachgas erfüllt die geschilderten Forderungen bis auf eine, allerdings wesentliche: ihm fehlt die ausreichende narkotische Wirksamkeit. Allein aus diesem Grund muß es für die meisten chirurgischen Eingriffe mit anderen Mitteln (Barbituraten, Muskelrelaxantien) kombiniert werden.

Meist mehrere, wenig oder nicht gewünschte Eigenschaften und Wirkungen lassen sich zum Beispiel beim Chloroform, Diäthyläther, Cyclopropan, Chloräthyl anführen, um einige der gebräuchlichsten Narkotika zu erwähnen.

Diäthyläther zeichnet sich zwar durch eine große therapeutische Breite und gute narkotische Wirksamkeit aus; das An- und Abfluten des Äthers erfolgt jedoch recht langsam, und damit wird die Narkoseeinleitung zeitraubend. Eine lokale Reizwirkung auf die Atemwege bringt mit Beginn der Inhalation, besonders wenn eine zu hohe Konzentration angeboten wird, die Gefahr des Laryngospasmus mit sich. Bei der Weiterführung der Narkose kommt es zu mehr oder weniger starker Verschleimung des Bronchialbaumes. Auch das häufig auftretende postnarkotische Erbrechen muß zu den Nachteilen des Äthers gerechnet werden. Da Äther-Luft- bzw. Äther-Sauerstoffgemische explosibel sind, muß ihre Anwendung mit Sorgfalt erfolgen und hat bei allen elektrophirurgischen Maßnahmen zu unterbleiben.

Chloroform hat den Vorteil, stark wirksam und nicht explosibel zu sein. Die Einleitungsphase ist im Vergleich zu Äther wesentlich kürzer. Die Atemwege werden nicht gereizt. Der große Nachteil ist jedoch die depressive Wir-

---

<sup>†</sup>) Fluothan (Rhein-Chemie)

Halothan-Hoechst (Farbwerke Hoechst)

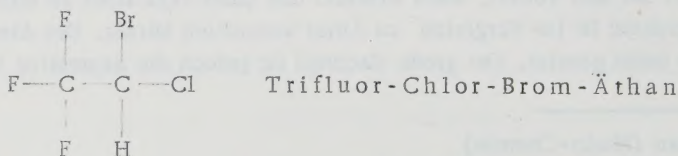
kung auf das Myocard. Im Vergleich zum Äther, der in üblichen Konzentrationen die Leistung des Herzens erhöht, verringert sich diese unter Chloroform. Die kardiale Reflexbereitschaft und das Auftreten von Arrhythmien wird gesteigert, so daß es bereits bei der Einleitung der Chloroformnarkose zum plötzlichen Herztod des Patienten kommen kann, dessen Ursache heute in einem Kammerflimmern gesehen wird (26). Bekannt sind auch die schweren Leberparenchymschäden, die durch Chloroform verursacht werden können; deshalb wurde dieses Narkotikum praktisch völlig verlassen (48). Cyclopropan, ein Mittel mit guten narkotischen Eigenschaften, ist hochexplosibel und führt in höheren Konzentrationen zu Herzrhythmusstörungen. Es findet in Deutschland nur wenig Anwendung.

## GESCHICHTLICHES

Auf der Suche nach einem verbesserten Inhalationsnarkotikum wurden zahlreiche Halogenderivate des Kohlenwasserstoffes untersucht. Robbins (60) fand, daß einige Fluorkohlenwasserstoffe narkotische Eigenschaften mit größerer therapeutischer Breite aufwiesen als Äther und Chloroform. Auf der Basis dieser Arbeiten gelang es Suckling (70) im Jahre 1951, die Verbindung 2-brom-2-chlor-1,1,1-Trifluoräthan herzustellen, die den Handelsnamen Fluothan erhielt. Halothan ist der Freiname. In den folgenden Jahren wurde das neue Mittel eingehend in zahlreichen Tierversuchen geprüft (58). Die Ergebnisse dieser Versuche fielen so günstig aus, daß man sich im Jahre 1956 entschloß, Halothan in die Klinik einzuführen (10, 39, 58).

## CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN VON HALOTHAN

Halothan ist ein halogensubstituiertes Äthan folgender Strukturformel:



Die klare, nicht entzündbare Flüssigkeit hat einen süßlichen, dem Chloroform nicht unähnlichen Geruch. Ihr spezifisches Gewicht ist 1860 bei 20°C, der Siedepunkt 50,2°C bei 760 mm Hg. Der Dampfdruck beträgt bei 20°C 243 mm Hg. Mit Sauerstoff kann Halothan in jedem Verhältnis gemischt werden, ohne daß es explodiert. Unter Lichteinfluß zersetzt es sich allmählich unter Bildung von HCl, HBr und freien Säureradikalen. Suckling (70) gibt an, daß in reinem Halothan durch Lichteinwirkung Brom entsteht. Zur Stabilisierung ist deshalb dem Halothan 0,01% Thymol beigegeben; außerdem wird es in dunklen Flaschen aufbewahrt. In Gegenwart von warmem und feuchtem Absorberkalk bleibt es chemisch stabil (58).

### PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Raventos (58) untersuchte als erster die narkotische Wirksamkeit des Halothan bei verschiedenen Laboratoriumstieren.

Mit 1 bis 4% Halothan im Sauerstoffstrom ließ sich die Narkose glatt und schnell einleiten. Ein Excitationsstadium fand er nur angedeutet. Das Stadium der chirurgischen Narkose war schon nach 2 bis 5 min erreicht und ließ sich mit einer Halothankonzentration von 0,5 bis 2% über lange Zeit bei guter Muskeler schlaffung aufrecht erhalten.

Vergleichende Untersuchungen ergaben, daß Halothan 1,5 mal so stark ist wie Chloroform und 5 mal so wirksam wie Äther. Bei allen Tieren fiel eine Hemmung der Speichel- und Schleimsekretionen auf. Sie erwachten sehr rasch nach Absetzen des Halothan. Postnarkotisches Erbrechen wurde nicht beobachtet.

Bestimmungen des Halothan-Blutspiegels ergaben während einer flachen Narkose Werte um 10 mg%, bei einer tiefen solche um 20 mg% (58). Beim Menschen wurden bei tiefer Narkose Halothankonzentrationen von 7 bis 12 mg% gefunden. Dieser Wert blieb auch bei längerer Zufuhr des Mittels konstant (11, 20, 52). Duncan und Raventos (20) erklären die Konstanz der Blutwerte durch das große Aufnahmevermögen des Fettgewebes für Halothan.

Unter einer absichtlich hoch gewählten Halothankonzentration von 3,5% oder mehr in der Einatemluft wurde bei den untersuchten Tieren eine zunehmende Atemdepression beobachtet, die bis zum Atemstillstand führte, wobei die Herztätigkeit erhalten blieb. Nach Absetzen des Mittels und Beatmung mit reinem Sauerstoff erholten sich die Tiere rasch und ohne nachteilige Folgezustände (58, 66). Krantz et al. (47) bestätigen diese Beobachtungen im wesentlichen, betonen jedoch, wie schwierig es häufig gewesen sei, die bis

zum Atemstillstand mit Halothan narkotisierten Tiere wieder zum Atmen zu bringen. Wurden keine Wiederbelebensmaßnahmen durchgeführt, so blieb das Herz einige Zeit nach Eintritt der Apnoe in Diastole stehen, ohne daß vorher Arrhythmien auftraten (34, 66). Der Zeitraum zwischen Atem- und Herzstillstand erwies sich als ausreichend groß, so daß sich die Tiere nach Absetzen des Halothan und künstlicher Beatmung schnell erholten (66).

## WIRKUNG DES HALOTHAN AUF LEBER UND NIEREN

### a) bei Laboratoriumstieren:

Die chemische Formel des Halothan erinnert an die des Chloroform. Die Befürchtung lag nahe, daß Halothan ähnlich schwere Veränderungen an Leber und Nieren verursacht wie Chloroform.

Raventos (58) konnte nach langen und wiederholten Narkosen an Hunden und Ratten keine Funktionsausfälle an Leber und Nieren feststellen. Histologische Untersuchungen ergaben an der Niere lediglich eine geringe Erweiterung der proximalen Tubuli. Dieser Befund ging nicht mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion einher. Mikroskopische Untersuchungen an Leberschnitten zeigten keine morphologischen Veränderungen, während bei Tieren, die in derselben Versuchsreihe mit Chloroform narkotisiert wurden, schwere Leberzellnekrosen nachgewiesen werden konnten.

Gibson (27) untersuchte Leber und Niere von Mäusen, die an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen mit Halothan narkotisiert wurden. Bei der Sektion fand er völlig normale Nieren; lediglich die Leber der Tiere wies stellenweise fettige Degeneration und eine geringe Zellkernvermehrung auf.

Stephen et al. (66) narkotisierten Hunde und Affen drei Stunden täglich über fünf Tage unter ständiger Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion. Sie fanden keine Abweichung von den Ausgangswerten. Am Ende des Versuches wurden alle größeren Organe der Tiere histologisch untersucht. An den Nieren wurden die geringen Tubuluserweiterungen gefunden, die Raventos beschrieb; die Lebern zeigten geringe bis mäßige Verfettung und Zellkernvermehrung.

Um die Leber einer maximalen Halothankonzentration auszusetzen, erhielten weiße Mäuse das Narkotikum per os. Mikroskopisch ergab sich zwar eine stellenweise Verfettung der Leberzellbälkchen; Zellnekrosen traten jedoch nicht auf, wie sie bei gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen mit Chloroform und Vinyläther in großem Maße nachgewiesen werden konnten.(43).

Haley und Wyant (32) untersuchten bei Hunden während Halothannarkose den

Effekt einer leichten Hypoxie auf die Leberzellstruktur. Sie fanden weder morphologische Abweichungen der Norm noch Veränderungen im Glykogengehalt. Zu den gleichen Ergebnissen kamen andere Autoren, die über den Einfluß des Halothan auf Leber und Niere berichteten (30, 47, 54, 71).

b) beim Menschen:

Klinische Untersuchungen über den Einfluß des Halothan auf Leber- und Nierenfunktion sind bei Patienten durchgeführt worden, die während einer Operation entweder mit Halothan allein oder in Verbindung mit anderen Anästhetika oder Relaxantien narkotisiert wurden.

Burns et al. (16) konnten mit zahlreichen Leber- und Nierenfunktionsproben keine Veränderungen nachweisen, die auf Halothan bezogen werden mußten. Auch bei längeren neurochirurgischen Operationen zeigten die Leberfunktionsprüfungen keinen pathologischen Ausfall (8).

Visser und Tarrow (72) wandten Halothan bei Patienten mit schweren Verbrennungen an. Ein Patient wurde 43 mal, eine Patientin 49 mal mit Halothan narkotisiert, ohne daß Leber- oder Nierenschädigungen nachgewiesen werden konnten. Über ähnliche Erfahrungen berichtet Hall (33). Nach dem Tode eines Patienten, der vier Narkosen mit Halothan erhalten hatte, wurden Leber und Niere mikroskopisch untersucht. An den Organen wurde lediglich eine Blutstauung, keine sonstigen Schäden gefunden.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, daß Organschäden, die auf Halothan zu beziehen wären, mit den angewandten Methoden praktisch nicht nachweisbar waren.

### Wirkung auf Herz und Kreislauf

a) beim Tier:

Raventos (58) wies in seiner 1956 erschienenen Veröffentlichung auf die blutdrucksenkende Wirkung des Halothan hin. Er sah ihre Ursache in einer Blockade sympathischer Ganglien, die zu einer Gefäßerweiterung im Splanchnikusbereich führte.

Am Herz-Lungenpräparat des Hundes fanden Burn et al. (14) die Herzleistung unter Halothan vermindert. Nach ihrer Ansicht war die Hauptursache dafür eine Dämpfung der zentralen autonomen Zentren.

Durchströmungsversuche der hinteren Extremität eines Hundes mit Blut eines anderen Hundes, der Halothan erhielt, zeigten eine Verminderung des peri-

pheren Widerstandes und gleichzeitig eine Steigerung des venösen Rückflusses. Kräftige intestinale Kontraktionen, die durch Verabreichung von Eserin bei einer Katze verursacht wurden, kamen unter 0,7% Halothan zum Stillstand. Aus diesen Ergebnissen zogen Burn und Epstein (14) den Schluß, daß Halothan eine erschlaffende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße und des Intestinums ausübt. Der Blutdruckabfall könnte also zu einem gewissen Teil auf diese Wirkung des Halothan zurückgeführt werden.

Krantz et al. (47) führten Durchströmungsversuche am Froschherzen durch, wobei die Halothankonzentration in der Ringerlösung auf 20 mg% eingestellt war. Dieser Wert glich annähernd den Konzentrationen, die Raventos (58) im Blut von Hunden während der Narkose gefunden hatte.

Die Untersucher beobachteten dabei eine Abnahme der Amplitude und eine Verminderung der Schlagzahl des Herzens. Während eine niedrige Halothankonzentration noch keinen Einfluß auf die Funktion des rechten oder linken Ventrikels erkennen ließ, verursachte eine hohe Konzentration von 2% und mehr eine deutliche Leistungsabnahme des rechten Ventrikels (68). Herzrhythmusstörungen traten jedoch nicht auf (58); auch klinische Erfahrungsberichte stimmen darin überein (2, 11, 18, 68).

#### b) beim Menschen:

Die Tierversuche ließen darauf schließen, daß Halothan entweder unmittelbar auf den Herzmuskel oder die Gefäße einwirkt, oder daß eine Blockade der sympathischen Ganglien den Blutdruckabfall verursacht.

Um diese Frage zu entscheiden, wurde von Severinghaus und Cullen (63) folgende Versuchsanordnung getroffen: neun Personen wurden nach einer Prämedikation 15 Minuten lang mit 1,5% Halothan und 75% Lachgas im Sauerstoffstrom narkotisiert. Bei allen Patienten sank der Blutdruck, und die Herzleistung verringerte sich. Nach einer Erholungszeit von 45 Minuten wurde eine Blockade des Ganglion stellatum durchgeführt, worauf sich die zweite Narkose von 15 Minuten Dauer anschloß. Es wurde ein ausgiebiger Blutdruckabfall beobachtet, und die Herzleistung nahm weiter ab, während der arterielle periphere Widerstand anstieg. Diese Ergebnisse zeigten, daß Halothan einen unmittelbaren dämpfenden Einfluß auf das Myocard ausübt.

Die Beobachtungen wurden von Wyant et al. (76) bestätigt, die ihre Untersuchungen ohne Prämedikation durchführten. Eger und Huegin (21) fanden bei ballistographischen Messungen die Herzleistung bei 6 von 12 Patienten angestiegen, der arterielle periphere Widerstand war abgefallen oder gleich geblieben.

Regelmäßig fiel bei Halothannarkosen eine Abnahme der Pulsfrequenz auf sowohl bei Tierversuchen (34, 42) als auch beim Menschen. In den klinischen Berichten wird darauf hingewiesen, daß die Bradycardie in den meisten Fällen gut auf Atropinmedikation anspricht (7, 24, 36, 39, 49, 56, 74).

### Wirkung auf die Atmung

#### a) beim Tier:

Im Tierversuch zeigte Raventos (58), daß das Atemvolumen und die Atemfrequenz abnahmen. 1 bis 2% Halothan ergaben noch keine stärkere Veränderung der Atmung.

Hall und Norris (34) sahen bei ihren Untersuchungen an Hunden während tiefer Halothannarkose die Zahl der Atemzüge um durchschnittlich 40% absinken. In einem früheren Stadium der Narkose, als noch keine Änderung der Atemfrequenz nachweisbar war, hatte jedoch das Minutenvolumen schon um durchschnittlich 15% abgenommen; ein Hinweis darauf, daß die Atmung zunächst flacher wird, das Atemvolumen also abnimmt, und dann erst die Zahl der Atemzüge sinkt. Die Autoren fanden, daß die Atemdepression proportional zur Tiefe der Narkose ist. Zum gleichen Ergebnis kamen Stephen et al. (66). Sie beobachteten, daß das Atemvolumen und die Frequenz um so ausgiebiger absanken, je mehr die Narkose vertieft wurde. Ebenso berichtete Beaton (4).

#### b) beim Menschen:

Untersuchungen an Freiwilligen und Patienten zeigten bei Halothankonzentrationen von 1% deutliche Änderungen der Atmung. So stieg die Zahl der Atemzüge im allgemeinen an; nur selten fiel sie ab. Das Atemvolumen sank. Wenn kein Sauerstoff gegeben wurde, oder die Atmung nicht unterstützt wurde, trat öfter eine Cyanose auf. Weder die Atemfrequenz noch das Atemvolumen gestatteten eine Aussage über die Tiefe der Narkose (10, 73). Marrett (52) vertrat die Auffassung, daß nur bei hohen Halothankonzentrationen eine Atemdepression nachweisbar wäre.

Devine et al. (19) narkotisierten 7 Patienten nach Prämedikation mit Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 7:3 und fügten schrittweise Halothan bis zu einer Konzentration von 1,5% hinzu. Die alveoläre Ventilation nahm deutlich ab, und es kam zu einer CO<sub>2</sub>-Retention. Sie beobachteten ein vermindertes Ansprechen des Atemzentrums auf die Gabe von 5% CO<sub>2</sub>. Die Zahl der Atemzüge stieg bereits während der leichten Narkose an (0,4% Halothan in der Einatemluft), und war in tiefer Narkose am ausgeprägtesten (1,5% Halothan).

Das Atemvolumen war während der mittleren (0,8% Halothan) und tiefen Narkosestadien stark vermindert. Das Minutenvolumen änderte sich nicht wesentlich. Die Tatsache, daß das Minutenvolumen nicht in gleichem Maße abnahm wie das Atemvolumen, führten die Autoren auf den Anstieg der Frequenz zurück.

Eine Tachypnoe unter Halothan bei Operationsbeginn wurde von mehreren Klinikern beschrieben (7, 17, 38).

Während einige Autoren eine Atemdepression unter Halothan nur nach Prämedikation sahen (8, 17, 31), trat sie nach Burns et al. (16) und Junkin et al. (44) regelmäßig auf.

## ANWENDUNGSMETHODEN DES HALOTHAN IN DER KLINIK

### a) Tropfmethode:

Da Halothan einen niedrigen Siedepunkt hat, kann es mit einer Schimmelbuschmaske offen getropft werden. Bryce-Smith und O'Brien (10) lobten die Möglichkeit einer raschen Narkoseeinleitung; Bewußtlosigkeit trat im Durchschnitt nach einer Minute auf. Kleinere chirurgische Eingriffe konnten nach 3 bis 4 Minuten durchgeführt werden.

Stephen et al. (67) sahen bei 105 Narkosen an Kindern bei rascher Einleitung nur ein angedeutetes Excitationsstadium. Sie betonten, daß Halothan nur mit Vorsicht auf die Maske getropft werden darf, um der schnellen Entwicklung einer Atemdepression vorzubeugen, da bei der Tropfmethode die Atmung nicht unterstützt werden kann. In allen Fällen, in denen diese Methode zur Anwendung kommt, soll Sauerstoff unter die Gesichtsmaske strömen.

Wiemers (75) stellte fest, daß eine Verlängerung des Rauschstadiums ebenso wie eine Vollnarkose im Tropfverfahren möglich ist. Infolge des raschen An- und Abflutens des Halothan ist es aber schwierig, eine gleichmäßige Narkosetiefe zu erzielen. Die Spanne zwischen Erlöschen der Schmerzreaktion und dem Beginn der Atemdepression ist so gering, daß die Narkose zwischen Abwehrbewegungen und ungenügender Atemtiefe hin und her pendeln kann.

Wegen dieser Schwierigkeiten bei der Steuerung der Narkosetiefe sollte die Tropfmethode der Narkoseeinleitung bei Säuglingen und Kindern vorbehalten bleiben (25).

### b) Halboffenes und halbgeschlossenes System:

Anfangs glaubte man, Halothan wegen seiner starken Wirksamkeit nur im halboffenen System anwenden zu können, da mit diesem System eine opti-

male Dosierung auch bei längerer Narkosedauer am sichersten zu erzielen ist (8, 10, 40). Bei einem Gasstrom von 8 bis 12 l/min wird Sauerstoff und Lachgas oder Sauerstoff allein durch einen Verdunster geleitet. Die kalibrierten und thermokompensierten Verdunster vom Typ "EMO" (Epstein-Macintosh-Oxfordvaporizer), "Fluotec" und "Vapor" ermöglichen eine genaue Dosierung (7, 10, 16, 22, 23, 31, 50). Im halboffenen bzw. halbgeschlossenen System ist der Halothanverbrauch sehr groß. Da das Narkotikum teuer ist, ist eine Anwendung auf breiter Basis kaum möglich. Nachteilig ist vor allem auch die Unmöglichkeit der Wechseldruckbeatmung.

#### c) Geschlossenes System:

Schon bald nach seiner Einführung in die Klinik sind daher Versuche unternommen worden, Halothan im geschlossenen System anzuwenden (7, 50, 52, 61, 75). Es fehlte nicht an Stimmen, die hiervor warnten, weil eine genaue Dosierung nicht gewährleistet ist (15, 16, 73).

Beim geschlossenen System liegt der Verdampfer entweder außerhalb des Kreissystems oder innerhalb. Dabei ist die Halothankonzentration u. a. von der Atmung des Narkotisierten abhängig; sie kann deshalb nicht durch Eichung des Verdampfers festgelegt werden (31, 52). Der Gedanke lag nahe, daß im geschlossenen System mit dem Verdampfer innerhalb des Kreises tödliche Halothankonzentrationen vorkommen könnten. Messungen der Halothankonzentration der Atemluft mit einem Infrarot-Gasanalysator zeigten jedoch, daß im Kreisatmer statt einer Anhäufung sogar ein geringfügiges Absinken der Halothankonzentration zustande kommt (31). Der Halothan-Blutspiegel blieb trotz weiterer Zufuhr lange gleich, da Halothan infolge seiner großen Fettlöslichkeit gut in das Körperfettgewebe aufgenommen wird. Nach Absetzen des Mittels erwachte der Narkotisierte sehr rasch, da das aus dem Fettgewebe zurückflutende Halothan wegen seiner geringen Plasmaaffinität vollständig mit der Ausatemluft abgegeben wird (20, 61).

### ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG DER VORZÜGE DES HALOTHAN UND SEINER NACHTEILE

In den wenigen Jahren seit seiner Einführung in die Klinik fand Halothan eine weltweite Verbreitung. Das beweisen am besten die zahlreichen Erfahrungsberichte aus allen operativen Fächern der Medizin (1, 3, 5, 28, 29, 45, 46, 53, 62, 64, u. v. a.).

Die Berichte stimmen darin überein, daß Halothan wesentliche Vorteile gegenüber anderen Inhalationsnarkotika bietet:

1. Es ist weder brennbar noch explosibel.
2. Schwere oder bleibende Organschäden wurden nicht beobachtet.
3. Die Einleitung der Narkose geht rasch mit keinen oder nur geringen Zeichen einer Excitation. Es reizt die Atemwege nicht und hemmt die Schleim- und Speichelsekretion.
4. Sein rasches An- und Abfluten macht die Narkose gut steuerbar.
5. Halothan hat eine starke narkotische Wirksamkeit.
6. Nach Absetzen des Mittels erfolgt das Erwachen schnell und fast immer ohne postnarkotisches Übelsein und Erbrechen.

Jedoch fehlen auch in keinem klinischen Bericht Hinweise auf seine Nachteile:

1. Die starke narkotische Wirksamkeit geht einher mit einer geringen therapeutischen Breite (67). Im Tierversuch scheint auch der Bereich zwischen optimaler Wirkung und Überdosierung größer zu sein (58).
2. In höherer Konzentration kommt es zu Blutdruckabfall und Bradycardie. Nach neueren Untersuchungen übt das Halothan einen direkten depressorischen Einfluß auf das Myocard aus (55, 63).
3. Das Atemvolumen nimmt unter Halothan ab.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 1. Fragestellung:

In den vorliegenden Erfahrungsberichten wurde Halothan meist als Adjuvans dem Lachgas-Sauerstoffgemisch hinzugefügt. Trotzdem wurde immer wieder versucht, Halothan als alleiniges Narkosemittel einzusetzen (35, 40, 61). So empfahl Johnstone (40) zur Narkoseeinleitung 10% Halothan bei einem Sauerstoffstrom von 5 l/min.

Nicht selten fiel jedoch bei Patienten, die nach einer Einschlafdosierung Thiopental mit Halothan (bis 1,5%) und Lachgas/Sauerstoff (3:1 bzw. 2:1 l/min) narkotisiert wurden, eine Cyanose der Acren und eine Tachypnoe auf (10). Daraus ergab sich die Fragestellung nach der Wirkung von etwa 1,5% Halothan mit Sauerstoff bei Spontanatmung auf das Verhalten der Reflexe, des Kreislaufes und der Atmung.

## 2. Methode:

Für die Untersuchung wurden 11 kreislaufgesunde Männer ausgewählt, die sich neurochirurgischen Operationen unterziehen mußten (Tabelle I). Der jüngste Patient war 16 Jahre, der älteste 58 Jahre. Das Durchschnittsalter aller 11 Patienten lag bei 35,1 Jahren. Kurz vor Beginn der Operation konnten die Untersuchungen in der Halothan-Sauerstoffnarkose durchgeführt werden.

## 3. Narkosetechnik:

Zur Durchführung der Narkose wurde ein Dräger-Romulus-Narkoseapparat benutzt. Außerhalb seines Kreislaufteils war ein Halothanverdampfer Fluotec Mark II in die Frischgaszufuhr eingeschaltet. Ein Narkometer nach Vonderschmitt im Einatemteil des halbgeschlossenen Systems zeigte die Halothankonzentration an. Die zur Analyse notwendige Gasmenge wurde hinter dem Einatemventil kontinuierlich abgenommen und wieder zugeführt.

Die Patienten erhielten keine Prämedikation, um die Wirkung der reinen Halothannarkose beobachten zu können. Nachdem die Patienten im Operationsraum auf den Rücken gelagert worden waren, atmeten sie durchschnittlich 5 min lang über eine festsitzende Everseal-Maske reinen Sauerstoff ein. Während dieser Zeit wurden jeweils 2 Messungen der Kreislaufgrößen durchgeführt. Dadurch war auch dem Patienten die Möglichkeit gegeben, sich an den Raum zu gewöhnen und seine Angst vor der Narkose zu verringern. Nun wurde dem Sauerstoff langsam Halothan zugesetzt bis zu einer Konzentration von 1,5%. Dabei betrug der Sauerstoffstrom durch den Fluotec 4 l/min. Nur vorübergehend mußte die Halothankonzentration erhöht werden, wenn beim Patienten Anzeichen einer Excitation auftraten. Die Intubation konnte nach durchschnittlich 20 min erfolgen. Lediglich 2 Patienten erhielten 100 mg Succinylcholin, um die Intubation zu ermöglichen. Danach wurde eine konstante Halothankonzentration von  $1,3 \pm 0,1\%$ ,  $n=104$  aufrechterhalten.

Die Beobachtungszeit betrug vor der Intubation durchschnittlich 21 min, danach 27 min (10 bis 46 min).

### a) Verhalten verschiedener Reflexe:

Mit Beginn der Halothannarkose wurde der Zeitpunkt des Bewußtseinsverlustes bestimmt. Ebenso wurde die zeitliche Reihenfolge einiger am narkotisierten Patienten leicht zu bestimmender Reflexe untersucht, die üblicherweise für die Beurteilung der Narkosetiefe herangezogen werden:

1. Erlöschen des Lidreflexes
2. Erlöschen des Cornealreflexes
3. Sistieren der Augenbewegungen
4. Pupillen eng gestellt, - fehlende Reaktion auf Licht
5. Erlöschen des Hustenreflexes
6. Ausbleibende Reaktion auf einen Schmerzreiz
7. Bestimmung des Zeitpunktes, an dem die thorakale Atmung in eine überwiegend abdominelle übergeht

Bewußtseinsverlust wurde dann angenommen, wenn der Patient auf lauten Zuruf nicht mehr reagierte. Die Prüfung des Lid- und Cornealreflexes erfolgte mit einem Mulltupfer. Der Hustenreflex war erloschen, wenn der Patient bei der Intubation nicht hustete oder leichte Bewegungen am Tubus ohne Reaktion ertrug. Der Schmerzreiz wurde mit einer scharfen Tuchklemme ausgelöst, die in der vorderen Achselfalte bis zu einer bestimmten Sperrstellung zusammengedrückt wurde.

#### b) Verhalten der Atmung

Mit Beginn der Narkoseeinleitung wurden folgende Atemwerte bestimmt:

1. Atemfrequenz (A. Fr.)
2. Atemminutenvolumen (A. Mv.)
3. Endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Konzentration

Atemfrequenz und Atemvolumen wurden mit einem Dräger-Volumeter gemessen. Die endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Konzentration zeigte ein Uras M an, wobei die zur Analyse notwendige Gasmenge am Endotrachealtubus abgenommen wurde.

In den Ergebnissen sind nur die Werte enthalten, die nach der Intubation ermittelt wurden. Diese wurden in Beziehung gesetzt zu Normalwerten unter Grundumsatzbedingungen für Atemfrequenz, Atemminutenvolumen und endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Konzentration nach Spector (65), da wir von einzelnen Patienten keine Normalwerte erhalten konnten.

#### c) Verhalten des Kreislaufes

Zur Bestimmung der physikalischen Kreislaufgrößen wurden Kreislaufanalysen nach der Methode von Broemser-Ranke (9) durchgeführt. Dazu wurden

die Pulswellen der Carotis- und Femoralispulse durch Kondensatormikrophone nach Bucke-Brecht aufgenommen und zusammen mit der EKG-Extremitätenableitung II auf einem Hellige-6-Kanal-Direktschreiber registriert. Unmittelbar nach jeder Kreislaufanalyse wurde der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen. Aus den erhaltenen Kurven und dem Blutdruck ließen sich folgende Kreislaufwerte berechnen:

1. Schlagvolumen ( $V_s$ )
2. Minutenvolumen ( $V_m$ )
3. Pulsfrequenz (P. Fr. )
4. Arterieller Mitteldruck (pm)
5. Elastischer Widerstand ( $E^*$ )
6. Arterieller peripherer Gesamtwiderstand (W)

Am Vortage der Operation und unmittelbar vor der Narkose wurden von allen Patienten jeweils zweimal die oben genannten Kreislaufgrößen bestimmt. Diese wurden als Ausgangswerte denjenigen, die nach der Intubation bei gleichbleibender Halothankonzentration von 1,3% gewonnen wurden, gegenübergestellt.

Für die Errechnung der Ergebnisse wurden jeweils die Differenzen gebildet zwischen Narkosewerten und Ausgangswert jeder einzelnen Versuchsperson. Aus den so erhaltenen Differenzwerten ( $d$ ) wurde für jede Kreislaufgröße der Mittelwert ( $\bar{d}$ ) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ( $s_d$ ) sowie die Signifikanz ( $p$ ) errechnet. Die Abweichung vom Ausgangswert wurde als plus und minus Prozente angegeben (Tabelle II).

#### 4. Ergebnisse:

##### a) Reflexe (siehe Tabelle IIa und Abb. 1)

Durchschnittlich 6 Minuten nach Beginn der Narkose erlosch das Bewußtsein. Ein Patient reagierte schon nach 3 min nicht mehr auf Zuruf, während ein anderer noch nach 10 min ansprechbar war. Dieser Patient zeigte auch als einziger eine deutliche Exzitation, so daß die Halothankonzentration vorübergehend auf 2% erhöht werden mußte. Das bei anderen Narkotika gewohnte Bild des Exzitationsstadiums war bei den übrigen Patienten nur angedeutet. Sie bewegten sich ein wenig oder rollten mit den Augen.

Stets konnte die Narkose glatt eingeleitet und rasch vertieft werden. Die Augenbewegungen sistierten im Mittel nach 8 min. Fast gleichzeitig konnte der Lidreflex nicht mehr ausgelöst werden, und kurz darauf verschwand auch der Cornealreflex (Mittelwert: 11 min). Nach durchschnittlich 13 min reagierten

die Pupillen nicht mehr auf das Licht einer dicht herangebrachten Lampe; dabei waren sie immer eng gestellt. Schmerzreize wurden noch 16 min nach Beginn der Narkose mit deutlichen Abwehrbewegungen beantwortet. Hier zeigten sich die größten Unterschiede in den Extremwerten. Während ein Patient schon nach 5 min den Schmerzreiz tolerierte, bewegte sich ein anderer noch nach 28 min. Im Mittel nach 17 min ging die thorakale Atmung in eine überwiegend abdominelle über. Die Patienten wurden erst dann intubiert, wenn die abdominelle Atmung deutlich hervortrat; dies gelang zwischen der 16. und der 25. min. Alle Patienten beantworteten die Intubation mit zum Teil heftigen Hustenstößen, die bei zwei Patienten bis zu 4 min lang anhielten. 28 min nach Narkosebeginn erlosch auch beim letzten Patienten der Hustenreflex. Zwei Patienten konnten erst intubiert werden, nachdem sie durch Injektion von 100 mg Succinylcholin völlig relaxiert waren.

#### b) Verhalten der Atmung: (siehe Tabelle IIb und Abb. 2)

Die deutlichste Veränderung während der Halothan-Sauerstoffnarkose erfuhr die Atemfrequenz. Sie stieg von 12 Atemzügen pro Minute auf 30 nach der Intubation an. Das entsprach einer Steigerung von 147%. Dagegen sank das Atemvolumen um 16% ab, von 7,4 Liter auf 6,2 Liter. Die endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Konzentration lag nach der Intubation bei 4,7%. Der Kontrollwert betrug 4,5%. Damit war eine wesentliche Änderung des Wertes nicht nachweisbar.

#### c) Verhalten des Kreislaufes: (siehe Tabelle IIc und Abb. 3)

Das Schlagvolumen des Herzens betrug vor der Narkose durchschnittlich 66,7 ml. Nach der Intubation sank es um 21,5 ml ab ( $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verminderung von 32,2%. Die Pulsfrequenz verlangsamte sich um 6,4 Schläge pro Minute ( $p < 0,001$ ). Daraus konnte errechnet werden, daß das Herzzeitvolumen von dem Wert 4,9 l/min während der Ruheperiode um 1,9 l/min (37,4%) in der Narkose abnahm ( $p < 0,001$ ). Der arterielle Mitteldruck sank um 18,5 mm/Hg (19,4%) gegenüber dem Ausgangswert ab ( $p < 0,001$ ), der elastische Widerstand verringerte sich um 240 dyn  $\text{cm}^5$  ( $p < 0,001$ ). Er sank somit um 16,2%. Der arterielle periphere Gesamtwiderstand vergrößerte sich um 35%, er nahm um 464 dyn  $\text{sec cm}^{-5}$  zu ( $p < 0,001$ ).

Neben einer Darstellung der Mittelwerte interessieren aber auch die Untersuchungsergebnisse in extremen Bereichen. Diese sollen deshalb an Fall Nr. 6 beschrieben werden: Patient M.R., 58 Jahre alt. Die Beobachtungszeit betrug vor der Narkose 25 min, nach der Intubation 46 min.

#### Reflexe:

Bereits nach 5 Minuten reagierte der Patient nicht mehr auf lautes Anrufen. Unmittelbar darauf erlosch der Lidreflex, und die Augen standen ruhig in Mittelstellung, die Bindehäute waren injiziert. Ein Exzitationsstadium ließ sich nicht abgrenzen, da die für diesen Narkoseabschnitt kennzeichnenden Merkmale, wie unkoordinierte Bewegungen oder Augenrollen nicht auftraten. Noch ließ sich der Cornealreflex auslösen, und die Pupillen reagierten auf Licht. Beide Reflexe erloschen rasch hintereinander in der 10. Minute. In der 20. Minute überwog deutlich die abdominelle Atmung, so daß der Patient jetzt intubiert werden konnte. Beim Einlegen des Endotrachealkatheters traten mehrere heftige Hustenstöße auf, die jedoch nur wenige Sekunden anhielten. Aber immer noch reagierte der Patient mit Abwehrbewegungen auf einen Schmerzreiz. Erst nach 28 Minuten wurde der Schmerz toleriert.

#### Atmung:

Vor Beginn der Narkose betrug die Atemfrequenz 14 bis 17 pro Minute. Schon kurz nach der Einleitung wurden bereits 21 Atemzüge pro Minute gezählt. Eine Kontrolle unmittelbar nach der Intubation ergab 25 Atemzüge, ein Wert, der sich während der Beobachtungsperiode bei konstanter Halothankonzentration von 1,3% nicht mehr wesentlich änderte, wenn man von 2 Messungen 20 und 30 Minuten nach der Intubation absieht, die 29 und 30 Atemzüge pro Minute ergaben. Vor Narkosebeginn lag das Atemvolumen zwischen 7,5 und 12 Litern. Allerdings wurden diese Werte bei Atmung über die Maske gewonnen. Sie wurden daher nicht zum Vergleich herangezogen. Nach der Intubation sank das Atemvolumen ab auf minimal 5,8. Der  $\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft blieb innerhalb der Beobachtungszeit im Bereich der Norm.

#### Kreislauf:

Der arterielle Blutdruck betrug vor der Narkose 130/80 mm Hg, der arterielle Mitteldruck 100 mm Hg, bei einer Pulsfrequenz von 60 pro Minute. Das Schlagvolumen des Herzens lag zwischen 59 und 95 ml, so daß sich ein Minutenvolumen zwischen 3,9 und 5,1 Litern errechnete. Zum Zeitpunkt der Intubation war der Blutdruck auf 80/50 mm Hg gesunken. Der niedrigste Blutdruck wurde 20 Minuten danach mit 70/50 mm Hg gemessen. Die Pulsfrequenz verminderte sich bis auf 39 Schläge. Die Auswurfleistung des Herzens erreichte nur noch 47 bis 73 ml. Daraus ließ sich ein Minutenvolumen zwischen 2,1 und 3,6 Litern berechnen, das damit wesentlich unter den Werten lag, die vor der Narkose gewonnen wurden. Vermindert war auch der elastische Widerstand von  $1050 \text{ dyn cm}^5$  auf  $700 \text{ dyn cm}^5$ . Hingegen errechnete sich eine Zunahme des arteriellen peripheren Gesamtwiderstandes von 1350

dyn sec cm<sup>-5</sup> auf maximal 2000 dyn sec cm<sup>-5</sup>. Wegen der ausgeprägten Brady-cardie wurden 0,5 mg Bellafolin intravenös injiziert. Darauf stieg die Herzschlagfolge auf 76 pro Minute, der Blutdruck auf 95/55 mm Hg, das Schlagvolumen auf 81 ml und das Minutenvolumen auf 6,2 Liter. Der arterielle periphere Gesamtwiderstand fiel ab und erreichte die vor der Narkose errechneten Werte.

## 5. Diskussion

Um die Narkose sicher steuern zu können, sucht der Anästhesist nach Zeichen, die bei jeder Narkose in der gleichen Reihenfolge wiederkehren und leicht zu beobachten sind. Dadurch wird eine Beurteilung der Narkosetiefe erleichtert. Für Äther wird das Schema nach Guedel benutzt.

Narkosestadien:

### I. das Analgesiestadium

Die Schmerzempfindlichkeit ist herabgesetzt, das Bewußtsein schwindet zunehmend, bis schließlich eine völlige Schmerzunempfindlichkeit und Amnesie besteht.

### II. das Exzitationsstadium

Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch unregelmäßige Atmung, unkoordinierte Bewegungen der Extremitäten und der Bulbi; die Pupillen sind weit und reagieren auf Licht. Der Corneal-Schluck- und Hustenreflex ist erhalten; leicht kann jetzt Erbrechen und Glottiskrampf auftreten.

### III. das Toleranzstadium

In diesem Abschnitt der Narkose, der in 4 Stufen eingeteilt wird, erlischt zunächst der Coniunctival- und Schluckreflex. Die Atmung ist anfangs thorakal, die Atemzüge regelmäßig. Die Augenbewegungen werden seltener, um am Beginn der zweiten Stufe ganz aufzuhören. Etwas später erlischt der Cornealreflex. Die Pupillen sind jetzt knopfförmig verengt. Das Ausbleiben des Hustenreflexes zeigt die dritte Stufe des Toleranzstadiums an. Die Atmung wird flacher und überwiegend abdominal. Die Pupillen beginnen weiter zu werden. In der vierten Stufe sind sie groß und reagieren nicht mehr auf Licht.

### IV. das asphyktische Stadium

Die Atmung hört hier gänzlich auf, und es zeichnet sich ein Zusammenbruch des Kreislaufs ab (26).

Die Bemühungen gehen dahin, auch für Halothan eine ähnliche Stadieneinteilung zu finden. Während Payne et al. (57) das Guedel'sche Schema auch zur Beurteilung der Halothannarkose heranziehen, behält Hohmann (37) zwar die Abgrenzung der Stadien bei, betont aber, daß die einzelnen Zeichen von denen der Äthernarkose abweichen. Er berichtet:

"Wir haben bei erhaltener Spontanatmung und Prämedikation nur mit Bellafolin folgende Narkosestadien zunächst aufgestellt:

Im Stadium I: Augen geöffnet, langsamer Nystagmus, weite Pupillen, auf Licht reagieren, keine Reaktion auf Anruf.

Im Stadium II: haben wir ... fast immer eine kurze Exzitation gesehen, Aufrichten, Strecktonus der oberen und unteren Extremität, aber sehr kurz. Die Pupillen sind sehr weit, es besteht Nystagmus.

Im Stadium III<sub>1</sub> wird der Lidreflex negativ, die Augenbewegungen hören auf, die Pupillen sind mittelweit, auf Licht wird noch reagiert. Die Augen sind geschlossen, feucht, der Masseter-tonus verschwindet, der Extremitätentonus läßt nach, der Lungendehnungsreflex ist gedämpft, und dadurch tritt leichte Beatembarkeit ein. (...)

Im Stadium III<sub>2</sub> sind die Pupillen eng, Augen in Mittelstellung, Augen geschlossen und feucht, die obere Thoraxatmung fällt aus, die Atmung ist leicht beschleunigt, Bradycardie tritt u.U. auf, mäßige Erschlaffung der Abdominalmuskeln, der Lungendehnungs- und auch der Lungenentspannungsreflex erlischt.

Im Stadium III<sub>3</sub> dann Blutdruckabfall, Atemdepression, Bradycardie, die Pupillen werden langsam weit."

Nach den vorliegenden Beobachtungen scheint diese Stadieneinteilung oder das Guedel'sche Schema eine sichere Bestimmung der Narkosetiefe bei der reinen Halothannarkose nicht zu gewährleisten. Die Narkosezeichen sind viel flüchtiger und treten auch nicht in der gleichen Reihenfolge auf wie bei der Äthernarkose. Selbst bei der Narkoseeinleitung mit geringer Halothankonzentration, bei dieser Untersuchung mit ca. 1,5%, erloschen Lid- und Cornealreflex fast gleichzeitig. Ebenso waren die Pupillen frühzeitig eng gestellt und reagierten nicht mehr auf Licht. Auch der fehlende Masseter-tonus, in der Äthernarkose ein Zeichen für ein tiefes Narkosestadium, trat unter Halothan so früh auf, daß die Intubation oder chirurgische Maßnahmen noch keineswegs durchgeführt werden konnten. Oft war das Exzitationsstadium nur durch Rollen der Bulbi angedeutet; auch dieser Abschnitt der Halothannarkose kann nicht so genau abgegrenzt werden wie unter Äther.

Vourc'hi (74) und Junkin et al. (44) betonen die Flüchtigkeit der Narkosezeichen unter Halothan. Es sei schwierig, aus den klinischen Zeichen das

Narkosestadium zu erfassen. Da die Einleitung einer Halothannarkose mit Konzentrationen zwischen 1 und 4% oft unerwünscht viel Zeit in Anspruch nimmt (6), empfiehlt Johnstone (40) eine Narkoseeinleitung mit 6 bis 10% Halothan in 5 Liter Sauerstoff pro Minute. Er erreicht damit in 2 bis 4 Minuten eine tiefe chirurgische Narkose. Bei Anwendung dieser Methode werden die einzelnen Narkosestadien noch schneller durchleitet, die typischen Zeichen noch flüchtiger, und der Anästhesist ist nicht zu jedem Zeitpunkt der Halothannarkose in der Lage, die genaue Narkosetiefe zu bestimmen.

Auffällig war, daß die Patienten noch lange nach Narkosebeginn Abwehrreaktionen auf Schmerz zeigten. Danach dürfte die analgetische Wirkung von Halothan nicht sehr stark sein.

Bei der Atmung fiel am meisten die Frequenzsteigerung während der Halothannarkose von durchschnittlich 12 auf 30 Atemzüge pro Minute auf; im Gegensatz dazu fiel das Atemvolumen um 16% ab. Dieses Verhalten der Atmung wird von anderen Autoren bestätigt (10, 19, 31, 67).

Die endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Konzentration wurde unter diesen Narkosebedingungen nicht erhöht gefunden.

Bryce-Smith und O'Brien (10) berichteten, daß bei Narkosen mit 1% Halothan in Luft eine Cyanose öfter vorkomme. Unter der reinen Sauerstoff-Halothannarkose wurde in keinem Falle eine Cyanose beobachtet.

Die Bestimmung der physikalischen Kreislaufgrößen ergab eine Abnahme der Auswurfleistung des Herzens um durchschnittlich 27%. (Verringerung des Herzminutenvolumens um 38%.) Bei allen Patienten verminderte sich die Herzfrequenz. Nach der Intubation war sie im Mittel um 11% herabgesetzt. In einem Falle sank die Zahl der Pulsschläge von 96 vor der Narkose auf 52 pro Minute als Minimalwert ab. Ebenfalls reduzierte sich der elastische Widerstand und der arterielle Mitteldruck. Das Absinken der Herzleistung findet nach neueren Untersuchungen seine Erklärung in einer unmittelbaren depressorischen Einwirkung des Halothan auf die kontraktile Kraft des Herzmuskels (51, 55, 63).

Mit der Evansblau-Methode fanden Payne et al. (57) eine Abnahme des arteriellen peripheren Gesamtwiderstandes. Ebenso berichtet Mahaffey (51) über eine Verringerung des Widerstandes. Severinghaus und Cullen (63) beschreiben eine Steigerung. Die Berechnung des arteriellen peripheren Gesamtwiderstandes ergab bei der vorliegenden Untersuchung eine Zunahme.

Es zeigte sich, daß die Depression des Kreislaufs nur bis zu einem gewissen Grad nach der Intubation bei gleichbleibender Halothankonzentration zunahm; die depressorische Wirkung steigerte sich also nicht mit der Dauer der Narkose.

Für die Einleitung einer Narkose mit 1,5% Halothan im Sauerstoffstrom wird zuviel Zeit benötigt, die vor einer Operation kaum zur Verfügung steht. Bereits bei dieser niedrigen Halothankonzentration ist eine deutliche Depression von Atmung und Kreislauf zu verzeichnen. In jedem Falle muß mit einer Erniedrigung des Blutdruckes und einer Verminderung des Herzminutenvolumens gerechnet werden. Deshalb erscheint es besser, die Vorteile, die Halothan bietet, dadurch zu nutzen, daß es mit Lachgas oder Barbituraten kombiniert wird, und so die Konzentration des Halothan gering gehalten werden kann (25).

### ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend werden die am häufigsten benutzten Narkosemittel erwähnt und ihre Vorzüge und Nachteile angedeutet. 1951 wurde ein neues Inhalationsnarkotikum synthetisiert, das Trifluor-chlor-brom-äthan, das unter dem Namen Halothan sich rasch durchsetzte. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Halothan werden beschrieben. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten die starke narkotische Wirksamkeit. Toxikologische Prüfungen ließen nur geringe histologische Veränderungen an den parenchymatösen Organen erkennen. Leber- und Nierenfunktionsproben bei Patienten, die bis zu 49 Halothannarkosen erhalten hatten, waren nicht pathologisch verändert.

Tierversuche und die klinischen Erfahrungen am Patienten zeigten, daß Halothan zu einer Blutdrucksenkung führt, die häufig von einer Bradycardie begleitet ist. Die Ursache wird in einer halothanbedingten Depression des Myocard gesehen. Die Atemfrequenz steigt unter Halothan an, während das Atemvolumen abnimmt.

In der Klinik wird Halothan jetzt meist im Kreisatmer angewendet. Es kann auch offen auf eine Maske getropft werden. Da aber bei dieser Anwendungsart eine gleichbleibende Narkosetiefe nicht gewährleistet ist, sollte die Tropfmethode der Narkoseeinleitung bei Kindern vorbehalten bleiben. Im halb-offenen bzw. halbgeschlossenen System ist zwar eine genaue Dosierung des Narkotikums möglich, jedoch ist der Verbrauch an Halothan dabei sehr groß.

In eigenen Untersuchungen an 11 kreislaufgesunden Männern mit einem Durchschnittsalter von 35,1 Jahren wurde geprüft, wie sich Kreislauf, Atmung und die Beurteilung der Narkosetiefe verhalten, wenn Halothan mit reinem Sauerstoff bei spontaner Atmung unter 1,5% verabreicht wird.

Es fand sich, daß das Guedel'sche Schema der Äthernarkose zur Beurteilung

der Narkosetiefe unter Halothan nur bedingt anwendbar ist, da die Zeichen, die im allgemeinen zur Bestimmung der Narkosetiefe herangezogen werden, unter Halothan flüchtiger und auch nicht in der gleichen Reihenfolge auftreten wie unter der Äthernarkose.

Die Untersuchung der Atemfunktion ergab ein Ansteigen der Atemfrequenz von 12 auf 30 pro Minute. Das Atemminutenvolumen fiel um 16% ab. Der  $\text{CO}_2$ -Gehalt der Ausatemluft blieb mit 4,7% im Normbereich.

Die kreislaufanalytischen Messungen nach der Methode von Broemser-Ranke zeigten ein Absinken des arteriellen Mitteldruckes, der Pulsfrequenz, des Schlagvolumens sowie eine Reduzierung des Minutenvolumens. Der periphere arterielle Gesamtwiderstand war angestiegen.

Die gewonnenen Ergebnisse stimmen mit den Mitteilungen in der Literatur überein. Sie weisen darauf hin, daß 1,5% Halothan auch mit reinem Sauerstoff bei erhaltener Spontanatmung bereits eine beginnende Einschränkung der Atemleistung und eine Herz-Kreislaufdepression verursacht. Es ist daher ratsam, Halothan zusammen mit anderen Narkosemitteln (Barbituraten, Lachgas) und Muskelrelaxantien als Adjuvans unter 1,5% bei optimaler Beatmung zu verabreichen. Bei dieser Art der Anwendung können die Vorteile, die das Halothan besitzt, weitgehend genutzt werden. Eine sorgfältige Kreislaufüberwachung ist jedoch immer notwendig.

Tabelle I

| Nr.          | Patient | Alter<br>(Jahre) | Diagnose bzw. Operation  | Beobachtungsperioden |                       |
|--------------|---------|------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|
|              |         |                  |                          | vor Intubation (min) | nach Intubation (min) |
| 1            | K.      | 32               | Nucleus pulposus Hernie  | 20                   | 30                    |
| 2            | S.      | 49               | Nucleus pulposus Hernie  | 23                   | 25                    |
| 3            | H.      | 42               | Nucleus pulposus Hernie  | 19                   | 23                    |
| 4            | G.      | 17               | Nucleus pulposus Hernie  | 19                   | 31                    |
| 5            | B.      | 35               | Nucleus pulposus Hernie  | 23                   | 25                    |
| 6            | R.      | 58               | Nucleus pulposus Hernie  | 25                   | 46                    |
| 7            | N.      | 16               | Schädeldachplastik       | 19                   | 28                    |
| 8            | Sch.    | 28               | Liquorfistel             | 20                   | 29                    |
| 9            | W.      | 56               | Frontalhirntumor         | 16                   | 24                    |
| 10           | B.      | 22               | Rückenmarktumor          | 25                   | 10                    |
| 11           | F.      | 31               | Revision des N. medianus | 24                   | 26                    |
| Mittelwerte: |         |                  |                          | 21                   | 27                    |

Tabelle II

a) Reflexe:

|                                                    | Minuten   |               | Minimal-Maximalwerte<br>in Minuten |
|----------------------------------------------------|-----------|---------------|------------------------------------|
|                                                    | $\bar{x}$ | $s_{\bar{x}}$ |                                    |
| Erlöschen d. Bewußtseins                           | 5,9       | $\pm 0,5$     | 3 - 11                             |
| Reaktion auf Schmerzreiz                           | 16,1      | $\pm 1,6$     | 5 - 29                             |
| Erlöschen d. Lidreflexes                           | 8,9       | $\pm 0,8$     | 5 - 14                             |
| Sistieren der Augenbewegungen                      | 8,4       | $\pm 0,7$     | 5 - 13                             |
| Erlöschen d. Cornealreflexes                       | 11,0      | $\pm 0,8$     | 8 - 16                             |
| Pupillen eng gestellt, fehlende Reaktion auf Licht | 12,5      | $\pm 0,9$     | 8 - 17                             |
| Hustenreflex                                       | 22,8      | $\pm 1,4$     | 19 - 28                            |
| Abdominelle Atmung                                 | 16,7      | $\pm 1,0$     | 8 - 25                             |
| Intubation                                         | 21,1      | $\pm 1,3$     | 16 - 25                            |

b) Atmung

|                 | Ausgangswerte | Werte nach Intubation |               | Abweichung<br>in % |
|-----------------|---------------|-----------------------|---------------|--------------------|
|                 |               | $\bar{x}$             | $s_{\bar{x}}$ |                    |
| A. Fr.          | 12,0          | 29,7                  | $\pm 0,7$     | + 147              |
| A. M. V.        | 7,4           | 6,2                   | $\pm 0,2$     | - 16               |
| CO <sub>2</sub> | 4,5           | 4,7                   | $\pm 0,02$    | + 4                |

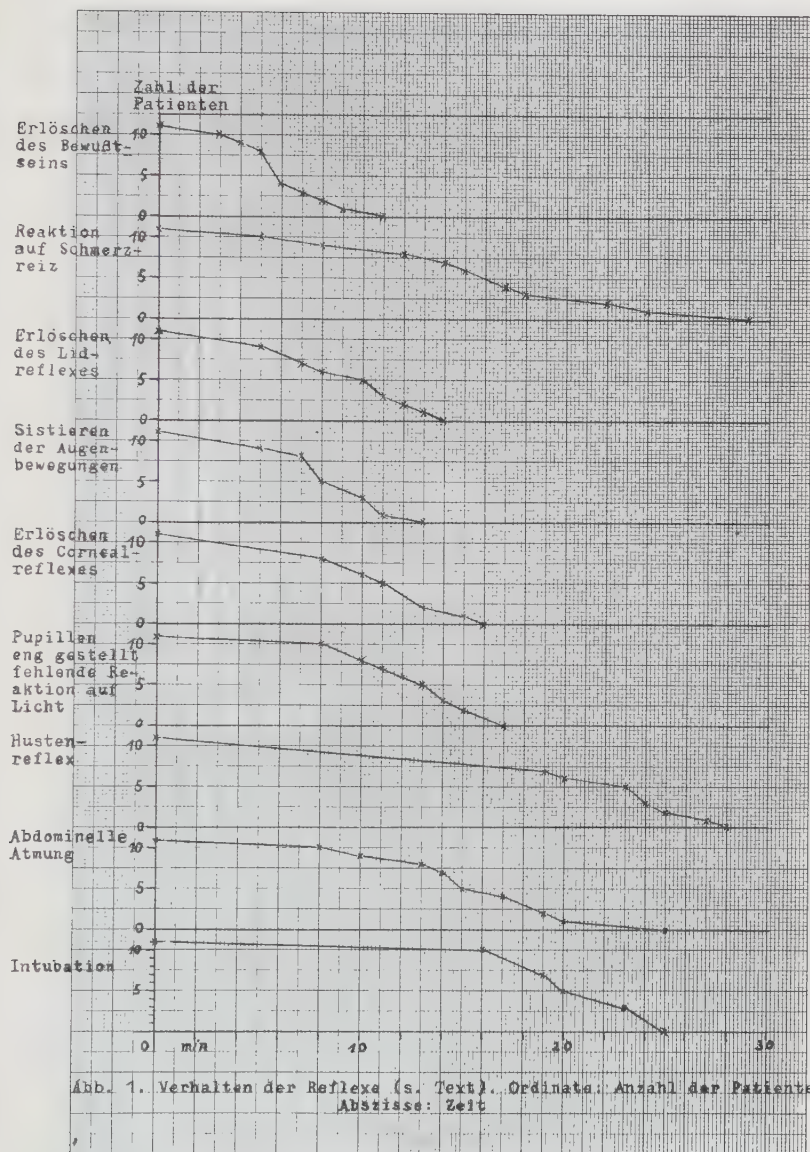
Tabelle II

c) Kreislauf:

|       | Ausgangswert  |            | Differenz zwischen<br>Ausgangswert u.<br>Wert nach Intubation |            | t  | p     | Abweichung in<br>% |
|-------|---------------|------------|---------------------------------------------------------------|------------|----|-------|--------------------|
|       | $\bar{x}$     | $s\bar{x}$ | $\bar{d}$                                                     | $s\bar{d}$ |    |       |                    |
| pm    | 95,5 +<br>—   | 1,6        | - 18,5 +<br>—                                                 | 1,7        | 11 | 0,001 | -19,4              |
| P.Fr. | 73,6 +<br>—   | 1,9        | - 6,4 +<br>—                                                  | 1,1        | 6  | 0,001 | - 8,7              |
| Vs    | 66,7 +<br>—   | 2,7        | - 21,5 +<br>—                                                 | 2,1        | 10 | 0,001 | -32,2              |
| Vm    | 4,97 +<br>—   | 0,3        | - 1,86 +<br>—                                                 | 0,2        | 7  | 0,001 | -37,4              |
| E'    | 1486,0 +<br>— | 42,0       | -240,0 +<br>—                                                 | 31,0       | 8  | 0,001 | -16,2              |
| W     | 1325,0 +<br>— | 65,0       | +464,0 +<br>—                                                 | 80,0       | 6  | 0,001 | +35,0              |

# LITERATUR

1. Abajian, J., E.H.Brazell, J.A.M.A. 171, 535 (1959)  
G.A.Dente, and F.L.Mills Experience with halothane (Fluothane) in more than five thousand cases.
2. Allan, D., A.W.Conn, Canad. Anaesth. Soc. J. 6, 322 (1959)  
and C.J.Junkin Year of pædiatric cardiovascular anaesthesia.
3. Bamforth, B.J., Kl.Sie- Anesthesiology 21, 273 (1960)  
becker, Je.Steinhaus, A clinical comparison of chloroform and  
Os Orth halothane by a blind study technique.
4. Beaton, A.C. Canad. Anaesth. Soc. J. 6, 13 (1959)  
Fluothane and hypotension in cats.
5. Bertram, H. Zbl. Chir. 86, 584 (1961)  
Klinische Erfahrungen mit dem Inhalations-  
narkotikum "Fluothane".
6. Black, G.W., H.W.Linde, Brit. J. Anaesth. 31, 238 (1959)  
R.D.Dripps, and H.L.Price Circulatory changes accompanying respirat-  
ory acidosis during halothane anaesthesia in  
man.
7. Brennan, H.J., A.R.Hunter, Lancet 2, 453 (1957)  
and M.Johnstone Halothane: clinical assessment.
8. Brindle, G.F., R.G.R.Gil- Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 265 (1957)  
bert, and R.A.Millar Use of fluothane in anaesthesia for neuro-  
surgery: preliminary report.
9. Broemser, Ph. und Z. Biol. 90, 467 (1930)  
O.F.Ranke Über die Messung des Schlagvolumens auf  
unblutigem Weg.
10. Bryce-Smith, R., and Brit. M. J. 2, 969 (1956)  
H.B.O'Brien Fluothane; non-explosive volatile anesthet-  
ic agent.
11. Bull, A.B., J.Ozinsky, Brit. J. Anaesth. 32, 164 (1960)  
and G.G.Harrison Clinical use of halothane anaesthesia during  
cardiopulmonary bypass for open heart  
surgery.



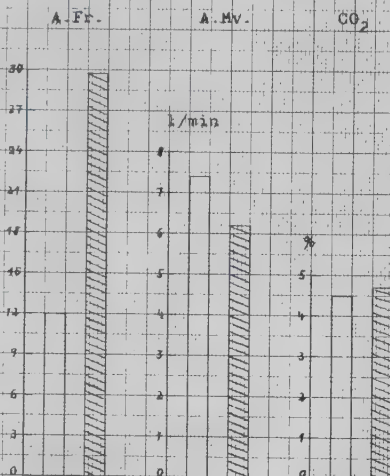


Abb. 2. Veränderungen der Atemfrequenz (A.Fr.), des Atemminutenvolumens (A.Mv.) und der endexpiratorischen Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>). Leere Säulen = Kontrollwerte, gestrichelte Säulen = Werte nach Intubation bei 1,3% Halothan während Spontanatmung.

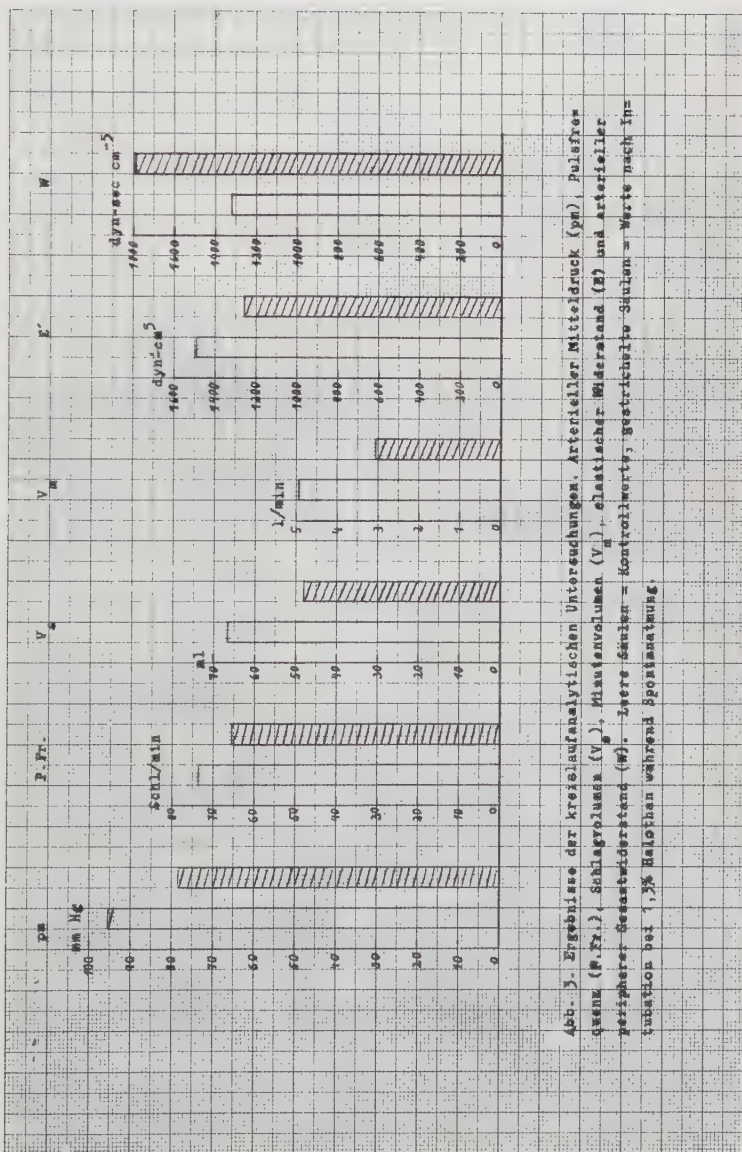


Abb. 5. Ergebnisse der kreislaufanalytischen Untersuchungen. Arterieller Mitteldruck (ym), Pulsfrequenz (P.F.), Schlagvolumen (V<sub>s</sub>), Minutenvolumen (V<sub>m</sub>), elastischer Widerstand (E') und arterieller peripherer Gesamtwiderstand (W). Zweite Säulen = Kontrollwerte, gestrichelte Säulen = Werte nach Intubation bei 1,3% Halothan während Spontanatmung.



12. Burn, J. H. Proc. Roy. Soc. Med. 52, 95 (1959)  
Pharmacological screening of anaesthetics.
13. Burn, J. H., H. G. Epstein, Brit. M. J. 2, 479 (1957)  
G. A. Feigan, and W. D. M. Patton Some pharmacological action of Fluothane.
14. Burn, J. H. and H. G. Epstein Brit. J. Anaesth. 31, 199 (1959)  
Hypotension due to halothane.
15. Burnap, T. K., S. J. Galla, Anesthesiology 19, 307 (1958)  
and L. D. Vandam Anesthetic, circulatory and respiratory  
effects of Fluothane.
16. Burns, T. H. S., W. W. Brit. Med. J. 2, 483 (1957)  
Mushin, G. S. W. Organe, Clinical investigations of Fluothane.  
and J. D. Robertson
17. Chang, J., H. H. MacCatney, Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 187 (1957)  
and H. B. Graves Clinical experiences with Fluothane, new,  
non-explosive anaesthetic agent.
18. Dawson, B., R. R. Theye, Anesth. & Analg. 39, 59 (1960)  
and J. W. Kirklin Halothane in open cardiac operations.
19. Devine, J. C., W. K. Hamilton, Anesthesiology 19, 11 (1958)  
and C. B. Pittinger Respiratory studies in man during Fluothane  
anesthesia.
20. Duncan, W. A. M. and Brit. J. Anaesth. 31, 302 (1959)  
J. Raventos Pharmacokinetics of halothane.
21. Eger, W. und W. Huegin Anästhesist 10, 38 (1961)  
Ballistographische Untersuchungen bei Nar-  
kosen, besonders zur Frage der Hypotonie  
unter Halothan.
22. Fabian, L. W., G. W. Newton, Anesthesiology 19, 284 (1958)  
and C. R. Stephen Simple and accurate Fluothane vaporizer.
23. Fabian, C. W., C. R. Stephen, Anesthesiology 20, 27 (1959)  
M. Bourgeois-Gavardin, and Performance characteristics of vaporizer  
S. J. Dent for administration of Fluothane.



37. Hohmann, G., zit. bei  
Mayrhofer, O.                      Anästhesist 9, 181 (1959)  
Diskussion am runden Tisch.
38. Hudon, F., A. Jacques,  
M. Clavet, and J. Houde        Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 207 (1957)  
Observationes cliniques sur l'anesthésie en  
Fluothane.
39. Johnstone, M.                    Brit. J. Anaesth. 28, 392 (1956)  
Human cardiovascular response to Fluothane  
anesthesia.
40. Johnstone, M.                    Brit. J. Anesth. 33, 29 (1961)  
Halothane-oxygen: universal anaesthetic.
41. Johnstone, M.                    Anesthesiology 22, 591 (1961)  
Halothane: the first five years.
42. Johnstone, M. and H. J. A.  
Nisbet                                Brit. J. Anaesth. 33, 9 (1961)  
Ventricular arrhythmia during halothane  
anaesthesia.
43. Jones, W. M., G. Margolis,  
and C. R. Stephen                Anesthesiology 19, 715 (1958)  
Hepatotoxicity of inhalational drugs.
44. Junkin, Ch. J., C. Smith,  
and A. W. Conn                    Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 159 (1957)  
Fluothane for paediatric anaesthesia.
45. Kirchner, E.                      Anästhesist 10, 65 (1961)  
2500 Fälle von Kurzarkosen mit Fluothane.
46. Klimpel, L.                        Deutsch. Gesundh. 16, 423 (1961)  
Fluothane in der chirurgischen Praxis.
47. Krantz, J. C., G. S. Park,  
E. B. Truitt, and A. S. C. Ling    Anesthesiology 19, 38 (1958)  
Anesthesia; further study of anaesthetic proper-  
ties of 1, 1, 1-trifluoro-2, 2-bromochlorethane  
(Fluothane).
48. Kuschinsky, G.                    Taschenbuch der modernen Arzneibehand-  
lung, 2. Aufl., G. Thieme-Verlag, Stutt-  
gart 1958, S. 331.
49. Lund, S.                            Anästhesist 9, 105 (1960)  
Halothan.

50. Mackay, J. M. and W. Kalow      Canad. Anaesth. Soc. J. 4, 235 (1958)  
Clinical and laboratory evaluation of four  
Fluothane vaporizers.
51. Mahaffey, J. E., E. E. Aldinger, J. H. Sprouse, T. D. Darby, and W. B. Thrower      Anesthesiology 22, 982 (1961)  
The cardiovascular effects of halothane.
52. Marrett, R. H.      Brit. Med. J. 2, 331 (1957)  
Halothane: its use in closed circuit.
53. Mayrhofer, O.      Anästhesist 6, 336 (1957)  
Fluothan für Kindernarkosen.
54. Morris, L. E.      Anesthesiology 21, 109 (1960)  
Comparison studies of hepatic function following anesthesia with the halogenated agents.
55. Morrow, D. H. and A. G. Morrow      Anesthesiology 22, 537 (1961)  
Effects of halothane on myocardial contractile force and vascular resistance.
56. Moyers, J. and C. B. Pittinger      Anesthesiology 20, 605 (1959)  
Changes in blood pressure and pulse rate during Fluothane anesthesia: a comparative clinical study.
57. Payne, J. P., D. Gardiner, and J. R. Verner      Brit. J. Anaesth. 31, 87 (1959)  
Cardiac output during halothane anaesthesia.
58. Raventós, J.      Brit. J. Pharmacol. 11, 394 (1956)  
The action of Fluothane, a new volatile anaesthetic.
59. Raventós, J. and A. Spinks      Manchester Med. Gaz. 37, 55 (1958)  
Methods of screening volatile anaesthetics.
60. Robbins, B. H.      J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 86, 197 (1946)  
Preliminary studies of anesthetic activity of fluorinated hydrocarbons.
61. Robson, J. G., D. M. Gillies, W. C. Cullen, and H. R. Griffith      Anesthesiology 20, 251 (1959)  
Fluothane (halothane) in closed circuit anaesthesia.

62. Schwartz, H. New York J. Med. 60, 250 (1960)  
Open-drop halothane anaesthesia for ophthalmic examination of ambulatory children.
63. Severinghaus, J. W. and S. C. Cullen Anesthesiology 19, 165 (1958)  
Depression of myocardium and body oxygen consumption with Fluothane in man.
64. Sheridan, Ca. and J. G. Robson Canad. Anaesth. Soc. J. 6, 365 (1959)  
Fluothane in obstetrical anaesthesia.
65. Spector, W. S. Handbook of Biological Data, Philadelphia (1957), p. 267.
66. Stephen, C. R., G. Margolis, L. W. Fabian, and M. Bourgeois-Gavardin Anesthesiology 19, 770 (1958)  
Laboratory observations with Fluothane.
67. Stephen, C. R., J. H. Lawrence, L. W. Fabian, M. Bourgeois-Gavardin, and D. C. Grosskreutz Anesthesiology 19, 197 (1958)  
Clinical experience with Fluothane.
68. Stirling, G. R., K. N. Morris, R. H. Orton, W. C. Boake, D. R. Race, F. Kinross, J. W. Thompson, and W. Crosby Brit. J. Anaesth. 32, 262 (1960)  
Halothane and circulatory occlusion. Some experimental and clinical observations.
69. Suckling, C. W. Brit. J. Anaesth. 29, 466 (1946)  
Some chemical and physical factors in the development of Fluothane.
70. Suckling, C. W. Manchester Med. Gaz. 37, 53 (1958)  
Development of halothane.
71. Virtue, R. W., K. W. Payne, L. J. Caranna, G. S. Gordon, and R. R. Rember Anesthesiology 19, 478 (1958)  
Observations during experimental and clinical use of Fluothane.
72. Visser, E. R. and A. B. Tarrow Anesth. Analg. 38, 301 (1959)  
Fluothane for multiple burn dressing anaesthetics.
73. Vourc'h, G. Anästhesist 7, 365 (1958)  
Halothan-Narkose.

74. Vourc'h, G.                      Anästhesist 9, 190 (1960)  
Sicherheit im Operationssaal.
75. Wiemers, K.                      Anästhesist 8, 167 (1959)  
Klinische Erfahrungen mit dem Inhalations-  
narkotikum Fluothane.
76. Wyant, G. M., J. E. Merri-      Canad. Anaesth. Soc. J. 5, 384 (1958)  
man, C. J. Cilduff, and      The cardiovascular effects of halothane.  
E. T. Thomas

Herrn Professor Dr. R. Frey danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Hilfsbereitschaft. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. K. H. Weis für die mir erwiesene Unterstützung.



## LEBENS LAUF

Am 14.2.1936 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Wilhelm Wisinger und seiner Ehefrau Maria, geb. Hostenbach, in Düsseldorf geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Ratingen trat ich 1947 in das Städtische Gymnasium Ratingen ein, an dem ich 1956 das Abitur ablegte.

Während der vorklinischen Semester studierte ich an den Universitäten in Marburg und Mainz. Im Jahre 1958 legte ich die ärztliche Vorprüfung und im Jahre 1961 das medizinische Staatsexamen an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz ab.

Seit Frühjahr 1962 bin ich als Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus in Mayen/Eifel tätig.









